

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790095

研究課題名(和文) ユビキチンリガーゼHRD1の不溶化によるアルツハイマー病発症機構

研究課題名(英文) Effects of Oxidative Stress on the Solubility of HRD1, a Ubiquitin Ligase Implicated in Alzheimer's Disease.

研究代表者

金子 雅幸 (Kaneko, Masayuki)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10322827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究で、小胞体のタンパク質分解系に関するヒト新規ユビキチンリガーゼ遺伝子HRD1がアルツハイマー病(AD)発症に関わるアミロイド(A β)の前駆体タンパク質(APP)の分解を促進することで、A β の産生量を減少させることを見いだした。さらに、AD患者の死後大脳皮質においてHRD1のタンパク質量が低下していることを明らかにした。本研究では、HRD1の減少の原因としてHRD1タンパク質の不溶化の可能性を示し、酸化ストレスによってHRD1が不溶化することを証明した。以上の結果を通して私たちは、AD発症機構にHRD1不溶化によるタンパク質分解系の破綻が関与する可能性を初めて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The E3 ubiquitin ligase HRD1 is found in the endoplasmic reticulum membrane (ER) of brain neurons and is involved in ER-associated degradation. We previously demonstrated that suppression of HRD1 expression in neurons causes accumulation of amyloid precursor protein, resulting in amyloid beta (A β) production associated with ER stress and apoptosis. Furthermore, HRD1 levels are significantly decreased in the cerebral cortex of Alzheimer's disease (AD) patients because of its insolubility. The mechanisms that affect HRD1 solubility are not well understood. We here show that HRD1 protein was insolubilized by oxidative stress. Furthermore, we reveal that modifications of HRD1 by 4-hydroxy-2-nonenal decreases HRD1 solubility and the oxidative stress led to the accumulation of HRD1 into the aggresome. Thus, oxidative stress-induced HRD1 insolubilization might be involved in a vicious cycle of increased A β production and A β -induced oxidative stress in AD pathogenesis.

研究分野：神経薬理学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：小胞体ストレス ERAD アルツハイマー病 酸化ストレス 不溶化 アミロイド ユビキチンリガーゼ HRD1

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患に対する現在の薬物療法は対症療法であり、根本的治療薬の創製が望まれているが、その基礎として、神経変性疾患発症機構の解明が必要不可欠である。神経変性疾患に共通してみられる病理的特徴は、神経組織における変性タンパク質の凝集・蓄積で、それに起因する神経細胞死によって神経変性疾患が発症すると考えられてきたが、近年、変性タンパク質の蓄積による小胞体機能の破綻が引き起こす小胞体ストレスが、神経変性疾患の発症に関与することが示されつつある。

私たちはこれまでの研究で、小胞体ストレスを抑制する因子として、変性タンパク質を小胞体より排出し、プロテアソームにより分解する小胞体関連分解 (endoplasmic reticulum-associated degradation: ERAD) に関与するヒト新規遺伝子 HRD1 を単離・同定した。そして、HRD1 が小胞体膜に局在し、ユビキチンリガーゼ (プロテアソームによるタンパク質分解に必要なユビキチンを標的タンパク質に付加する酵素) 活性を有することを明らかにし、HRD1 がその酵素活性依存的に小胞体ストレスを抑制することを示した (図 1)。さらに、HRD1 の発現誘導機構について解析を行い、小胞体ストレスによる HRD1 の誘導に小胞体ストレス応答転写因子 ATF6 と XBP1 が関与することを証明した。一方、HRD1 がマウスおよびヒト脳の海馬、黒質緻密層、小脳プルキンエ細胞など、神経細胞特異的に存在することを明らかにし、マウス脳において、脳虚血に伴い HRD1 の発現が誘導されることを示した。私たちはこれらの結果を基に、HRD1 の基質となる神経変性疾患関連タンパク質の同定を行い、Pael 受容体 (家族性 PD の原因遺伝子であるユビキチンリガーゼ Parkin の基質タンパク質) を見出した。HRD1 はこの Pael 受容体のユビキチン化と分解を促進し、Pael 受容体蓄積による小胞体ストレスと神経細胞死を抑制することを明らかにした。このことは家族性 PD における神経細胞死が、Parkin のみの破綻ではなく、HRD1 を含む ERAD 系の破綻が関与する可能性を示唆している。さらに、Pael 受容体の分解における HRD1 分子の各領域の詳細な役割を明らかにし、ERAD の分子機構について新たな知見を得た。また私たちは、AD 発症に関わる A β の前駆体タンパク質 APP も HRD1 の基質となることを見出し、HRD1 の発現増加によって APP の分解が促進され、A β の産生が減少することを示した。一方、HRD1 の発現低下は APP の蓄積と A β の産生増加をもたらす、小胞体ストレスを伴う神経細胞死が誘発されることを明らかにした。さらに、AD 患者の脳皮質において、HRD1 のタンパク質量が低下していることを見出し、この HRD1 の発現低下は A β の産生と負の相関があること証明した

ことから、AD 発症機構に、HRD1 減少による ERAD の破綻と小胞体ストレスが関与する可能性を初めて明らかにした (図 1)。

また、最近の研究において、AD 患者脳における HRD1 タンパク質の減少は、HRD1 タンパク質の不溶化による可能性が示され、酸化ストレスによって HRD1 が不溶化することも判明した。一方、AD 患者脳や AD モデルマウスにおいて、もう一つの AD の原因タンパク質である神経原線維変化を構成するリン酸化 tau と HRD1 が同じ局在を示すことを見出している。

2. 研究の目的

本研究では、AD 患者脳における HRD1 の減少機構とその AD 病変形成への関与を解明する。これまでの研究で、培養神経細胞において、HRD1 発現抑制による APP の蓄積と A β 産生増加、それに伴う小胞体ストレスとアポトーシスの誘導が認められた。また、AD 患者の死後脳において、HRD1 タンパク質の不溶化による減少が認められ、HRD1 のタンパク質量と A β の蓄積量が相関することが示されたことから、HRD1 の減少と AD 発症の関連性が示唆される。そこで、HRD1 の減少が AD 発症の原因となることを証明するため、HRD1 のノックアウトマウスが AD 症状を呈するか検討する。また、AD ステージごとの HRD1 タンパク質量を解析することで、AD 患者における HRD1 タンパク質の減少が、AD 発症の原因となるか、もしくは結果であるかを明らかにする。一方、HRD1 の不溶化機構を解明するため、酸化ストレスおよび A β 、tau による HRD1 不溶化について検討する。また、加齢変化による HRD1 の不溶化についても検討を行う。さらに、それらによる HRD1 の不溶化がアグリソーム形成によるものであるか検証する。

3. 研究の方法

- (1) AD 患者脳における HRD1 タンパク質の減少機構を解明する。私たちはこれまで、AD 患者脳において、HRD1 のタンパク質が界面活性剤 (Nonidet P-40) に可溶性画分で減少し、その不溶性画分で増加していることを見出している。また、HRD1 と同じ ERAD に関与するユビキチンリガーゼ Parkin が、様々な酸化ストレス [神経毒 (MPP⁺, rotenone, 6-hydroxydopamine) や一酸化窒素 (NO)、過酸化水素、ドパミン] などで不溶化し、凝集体を形成することが報告されている。そこで、HRD1 も同様にこれらの薬物によって不溶化するか検討する。これまでの予備的実験で、過酸化水素によって HRD1 が不溶化することが判明したため、他の酸化ストレスについても検討する。
- (2) HRD1 タンパク質の減少 (不溶化) と A β の産生量には高い相関が認められたが、HRD1 が AD 発症どの段階で減少するか

- は不明である。したがって、これまで神経細胞で証明してきたHRD1減少によるA β の産生増加とは逆に、A β 産生増加によるHRD1タンパク質の減少（不溶化）の可能性も考えられる。そこで、A β によるHRD1タンパク質の減少について神経細胞を用いて検討する。具体的には、A β ペプチド添加（外来性A β ）によるHRD1タンパク質の減少、およびAPPとPresenilinの共発現によるA β 産生増加（内因性A β ）によるHRD1の減少について解析する。A β によるHRD1の減少が認められた場合はさらにA β によってHRD1が不溶化するかどうか検証する。
- (3) HRD1ノックアウトマウスを用いて、HRD1減少に伴いADを発症するかどうかを検討する。具体的には、生化学的および免疫組織学的にA β やtauタンパク質の蓄積が観察されるか検証し、さらに学習記憶能力の低下が認められるか、Y字型迷路試験や新奇物質探索試験、水迷路試験など行動科学的な解析も行う。
 - (4) AD患者において、HRD1の免疫染色像が神経原性変化すなわちリン酸化tauタンパク質と一致することをすでに見出している。そこで、tauタンパク質によるHRD1の不溶化の可能性についても検討するため、変異型tau過剰発現によるHRD1の不溶化について解析する。
 - (5) これまでの予備の実験で、HRD1タンパク質が加齢に伴い減少する傾向がヒトおよびマウス脳で観察された。さらに詳細を明らかにするため、マウスの加齢に伴うHRD1タンパク質およびmRNAの量的変化について解析する。とくに、HRD1タンパク質の減少が認められた場合、不溶化しているか検証する。
 - (6) A β が蓄積する変異型APP (APP^{swe}) トランスジェニックマウス (Tg2576)、およびリン酸化tauが蓄積する変異型tau (tauP301L) トランスジェニックマウス (JNPL3)、さらに変異型APP・presenilin・tauを発現する3xTg-ADトランスジェニックマウスにおいて、HRD1タンパク質の減少（不溶化）が認められるか検証する。また、免疫染色によって、上記マウスにおけるA β やリン酸化tauの蓄積物に不溶化したHRD1の凝集物が認められるか確認する。なお、これまでの予備の実験で、3xTg-ADマウスにおいて、HRD1とリン酸化tauが共局在することを見出している。
 - (7) これまでの研究で、HRD1が細胞内凝集物（アグリソーム）を形成することを見出している。そこで、酸化ストレスおよびA β ・tau負荷（前年までの研究で不溶化が認められれば）によって、HRD1のアグリソーム形成が促進するか検討し、HRD1の不溶化機構を解明する。

4. 研究成果

- (1) HRD1の不溶化機構について明らかにするため、アルツハイマー病と関連があるA β 、tau、小胞体ストレス、および酸化ストレスによるHRD1の不溶化の可能性について検討を行った。その結果、HRD1およびHRD1と複合体を形成するSEL1Lは、A β 、tauおよび小胞体ストレスの負荷によっては不溶化しないことが、神経細胞およびマウスを用いた実験によって明らかとなった。一方、酸化ストレスである過酸化水素、ロテノン、4-ヒドロキシノネナールは、HRD1およびSEL1Lの不溶化を引き起こすことが判明した。さらに、これらの酸化ストレス薬物は、HRD1の細胞内凝集体（アグリソーム）の形成を誘導することが示された。したがって、HRD1やSEL1Lは酸化ストレスによって、小胞体から排出され、凝集体を形成して不溶化する可能性が示唆された。
- (2) HRD1が4-HNEによる直接修飾を受けるかどうか検討した。その結果、HRD1は4-HNEにより、分子量が増加し、4-HNEに対する抗体を用いてHRD1が4-HNEによる修飾を受けていることが明らかとなった。このことからHRD1は酸化物によって修飾を受けることで不溶化する可能性が示唆された。次に、HRD1の修飾部位を質量分析によって同定した。その結果、HRD1の酵素活性に重要なRING-finger領域のシステイン残基が酸化修飾を受けることが判明した。また、このシステイン残基を保護する目的で、N-エチルマレイミド (NEM) で前処理したところ、4-HNEによる分子量増加がNEMによって抑制された。このシステイン残基は、亜鉛と配位することで、RING-fingerタンパク質の立体構造形成に重要な部位であり、このシステイン残基の修飾は、ユビキチンリガーゼ活性の失活もしくは活性異常を来すことが他のユビキチンリガーゼで報告されている。このことからHRD1は、酵素活性部位にあるシステイン残基が酸化修飾を受けることで不溶化・減少する可能性が示唆された。以上の結果をまとめ、PLOS One誌に発表した。
- (3) HRD1はアルツハイマー病患者脳およびtauトランスジェニックマウス脳において、リン酸化tauと局在が一致することが判明した。また、HRD1がtauを基質とすることが、最近の報告で明らかになったことから、HRD1とtauの関連性が示唆された。
- (4) HRD1の減少とアルツハイマー病発症の関連性を明らかにするため、HRD1のノックアウトマウスにおいて、A β の蓄積量が増加するか検討した。その結果、24ヶ月齢のHRD1ノックアウトマウスにおい

て A の蓄積量は、野生型のマウスと有意な差がないことが判明した。また、マウスの加齢に伴う HRD1 タンパク質の量的変化とくに、HRD1 の不溶化について解析した。その結果、HRD1 のタンパク質の不溶化は認められず、HRD1 タンパク質量に変化はなかった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

Kawada K, Iekumo T, Saito R, Kaneko M, Mimori S, Nomura Y and Okuma Y: Aberrant neuronal differentiation and inhibition of dendrite outgrowth resulting from endoplasmic reticulum stress. *J Neurosci Res*, in press. 10.1002/jnr.23389

Saito R, Kaneko M, Kitamura Y, Takata K, Kawada K, Okuma Y, and Nomura Y: Effects of Oxidative Stress on the Solubility of HRD1, a Ubiquitin Ligase Implicated in Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 9: e94576, 2014. 10.1371/journal.pone.0094576

Suzuki S, Shuto T, Sato T, Kaneko M, Takada T, Suico MA, Cyr DM, Suzuki H, and Kai H: Inhibition of post-translational N-glycosylation by HRD1 that controls the fate of ABCG5/8 transporter. *Sci Rep*, 4: 4258, 2014. 10.1038/srep04258

Mimori S, Ohtaka H, Koshikawa Y, Kawada K, Kaneko M, Okuma Y, Nomura Y, Murakami Y and Hamana H: 4-Phenylbutyric acid protects against neuronal cell death by primarily acting as a chemical chaperone rather than histone deacetylase inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett*, 23: 6015-6018, 2013. 10.1016/j.bmcl.2013.08.001

Mimori S, Okuma Y, Kaneko M, Kawada K, Nomura Y, Murakami Y and Hamana H: Discovery of Synthetic Methoxy-substituted 4-Phenylbutyric Acid Derivatives as Chemical Chaperones. *Chemistry Letters*, 42: 1051-1052, 2013. 10.1246/cl.130419

Omura T, Kaneko M, Okuma Y, Matsubara K, and Nomura Y: Endoplasmic reticulum stress and Parkinson's disease: the role of HRD1 in averting apoptosis in neurodegenerative disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 239854, 2013. 10.1155/2013/239854

Kondo S, Hino SI, Saito A, Kanemoto S, Kawasaki N, Asada R, Izumi S, Iwamoto H, Oki M, Miyagi H, Kaneko M, Nomura

Y, Urano F and Imaizumi K: Activation of OASIS family, ER stress transducers, is dependent on its stabilization. *Cell Death Differ*, 19: 1939-1949, 2012. 10.1038/cdd.2012.77

Sato T, Sako Y, Sho M, Momohara M, Suico MA, Shuto T, Nishitoh H, Okiyoneda T, Kokame K, Kaneko M, Taura M, Miyata M, Chosa K, Koga T, Morino-Koga S, Wada I and Kai H: STT3B-dependent posttranslational N-glycosylation as a surveillance system for secretory protein. *Mol Cell*, 47: 99-110, 2012. 10.1016/j.molcel.2012.04.015

Kaneko M, Saito R, Okuma Y and Nomura Y: Possible involvement of ubiquitin ligase HRD1 insolubilization in amyloid beta generation. *Biol Pharm Bull*, 35: 269-272, 2012. 10.1248/bpb.35.269

Mimori S, Okuma Y, Kaneko M, Kawada K, Hosoi T, Ozawa K, Nomura Y and Hamana H: Protective effects of 4-phenylbutyrate derivatives on the neuronal cell death and endoplasmic reticulum stress. *Biol Pharm Bull*, 35: 84-90, 2012. 10.1248/bpb.35.84

Kawada K, Kaneko M, Nomura Y, Mimori S, Hamana H, Ogita K, Murayama T, Fujino H and Okuma Y: Expression of the ubiquitin ligase HRD1 in neural stem/progenitor cells of the adult mouse brain. *J Pharmacol Sci*, 117: 208-212, 2011. 10.1254/jphs.11120SC

[学会発表](計 37 件)

Nomura Y, Kaneko M, Okuma Y, Kitamura Y, Takata K and Nishi A: A novel therapeutic target against Alzheimer's disease: HRD1 as endoplasmic reticulum stress-related ubiquitin ligase. 13th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Geneva, Switzerland, 2014 年 3 月 29 日

金子雅幸、野口尚樹、山森正嗣、齋藤僚、保住功、大熊康修、野村靖幸: コピキチンリガーゼ Dorfin と RNF19B がアミロイド前駆体タンパク質輸送を介したアミロイドβ産生に関与する可能性. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台, 2014 年 3 月 20 日

齋藤僚、金子雅幸、川田浩一、野村靖幸、大熊康修: コピキチンリガーゼ HRD1 の不溶化機構における酸化ストレスの影響. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台, 2014 年 3 月 20 日

川田浩一、家雲高哲、齋藤僚、金子雅幸、野村靖幸、大熊康修: 自閉症における小脳体ストレスの関与. 第 87 回日本薬理学会

年会, 仙台, 2014年3月20日
金子雅幸: Aβ産生機構に關与するユビキチンリガーゼの同定. 第8回小胞体ストレス研究会, 金沢, 2013年10月25日
野口尚樹, 金子雅幸, 山森正嗣, 保住功, 大熊康修, 野村靖幸: ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin の複合体形成の可能性. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013, 熊本, 2013年8月31日
齋藤僚, 川田浩一, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: 小胞体関連分解構成因子 SEL1L の発現抑制による神経分化の抑制. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013, 熊本, 2013年8月31日
川田浩一, 家雲高哲, 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: 小胞体ストレスによる神経突起の伸張抑制. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013, 熊本, 2013年8月31日
金子雅幸, 大熊康修, 野村靖幸: アミロイド前駆体タンパク質 APP 代謝とユビキチンリガーゼ. 生体機能と創薬シンポジウム 2013, 福岡, 2013年8月30日
金子雅幸, 山森正嗣, 保住功, 野村靖幸, 大熊康修: ユビキチンリガーゼ Dorfin がアミロイド前駆体タンパク質輸送を介したアミロイドβ産生に關与する可能性. Neuro2013, 京都, 2013年6月20日
山森正嗣, 金子雅幸, 高野智喜, 川田浩一, 野村靖幸, 大熊康修: ユビキチンリガーゼ Dorfin が Aβ 産生に關与する可能性. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月29日
齋藤僚, 川田浩一, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: 小胞体ストレス応答分子 SEL1L の発現抑制による神経分化およびシナプス形成への影響. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月29日
川田浩一, 金子雅幸, 齋藤僚, 野村靖幸, 大熊康修: 小胞体ストレスはユビキチンリガーゼ HRD1 を介して神経成熟を制御する. 第86回日本薬理学会年会, 福岡, 2013年3月22日
齋藤僚, 金子雅幸, 川田浩一, 野村靖幸, 大熊康修: 酸化ストレスによるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化がアルツハイマー病の病態形成に關与する可能性. 第86回日本薬理学会年会, 福岡, 2013年3月21日
金子雅幸: ユビキチンリガーゼ HRD1 とアルツハイマー病. 第7回小胞体ストレス研究会, 広島, 2012年11月9日
川田浩一, 金子雅幸, 佐藤亜紗美, 野村靖幸, 大熊康修: 小胞体ストレスによる突起伸長抑制に対するユビキチンリガーゼ HRD1 の關与. 第35回日本神経科学大会, 名古屋国際会議場, 2012年9月18日
高野智喜, 山森正嗣, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: ユビキチンリガーゼ Dorfin が CTF6 のモノユビキチン化に影響して Aβ

産生に關与する可能性. 第126回薬理関東部会, 東京, 2012年7月15日
金子雅幸: 小胞体ストレス応答機構の分子薬理学的研究: 神経変性疾患の予防・治療をめざして(日本薬学会奨励賞受賞講演). 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月30日
齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: アルツハイマー病関連因子によるユビキチンリガーゼ HRD1 不溶化機構. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月30日
三森盛亮, 荒野直紀, 藤平幸祐, 山森正嗣, 溝井健太, 川田浩一, 金子雅幸, 大熊康修, 村上泰興, 浜名洋: 神経変性疾患治療薬を目指した低分子化合物の合成と評価(2). 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月30日
②1 佐藤俊介, 川田浩一, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: 成体マウスの神経幹細胞における HRD1 の発現. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29日
②2 金子雅幸, 大熊康修, 野村靖幸: 小胞体のタンパク質分解系 ERAD とアルツハイマー病. 第85回日本薬理学会年会, 京都, 2012年3月16日
②3 東野俊作, 川田浩一, 藤永直巳, 金子雅幸, 大熊康修: 神経分化に対するツニカマイシン誘導性小胞体ストレスの影響. 第85回日本薬理学会年会, 京都, 2012年3月15日
②4 山森正嗣, 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修: ユビキチンリガーゼ RNF19B 発現抑制によるアミロイドβ産生抑制. 第85回日本薬理学会年会, 京都, 2012年3月14日
②5 金子雅幸: 新規ユビキチンリガーゼによる小胞体のタンパク質分解機構. 2011年度科研費特定領域研究「タンパク質の社会」班会議, 日出町, 2011年11月21日
②6 川田浩一, 藤永直巳, 東野俊作, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: Extraordinary progress of neuronal differentiation and maturation by tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress. 2011年度科研費特定領域研究「タンパク質の社会」班会議, 日出町, 2011年11月21日
②7 Saito R, Kaneko M, Nomura Y and Okuma Y: Possible involvement of ubiquitin ligase HRD1 insolubilization in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Neuroscience 2011, Washington, DC, USA, 2011年11月14日
②8 金子雅幸: ERAD に關与するユビキチンリガーゼのアルツハイマー病への關与. 第6回小胞体ストレス研究会, 岡山, 2011年10月28日
②9 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修: 酸化ストレスによるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化と凝集体形成. 第125回薬理関東部会, 船橋, 2011年10月15日

- ③⑩山森正嗣、金子雅幸、小野口雅之、野村靖幸、大熊康修：ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin が Aβ 産生に關与する可能性. 第 125 回薬理關東部会, 船橋, 2011 年 10 月 15 日
- ③⑪東野俊作、川田浩一、藤永直巳、金子雅幸、大熊康修：神経分化に対するツニカマイシン誘導性小胞体ストレスの影響. 第 125 回薬理關東部会, 船橋, 2011 年 10 月 15 日
- ③⑫金子雅幸、齋藤僚、大熊康修、野村靖幸：酸化ストレスによるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化とアルツハイマー病. 第 38 回日本脳科学会, 那覇, 2011 年 10 月 9 日
- ③⑬金子雅幸、大熊康修、野村靖幸：小胞体のタンパク質分解系 ERAD のアルツハイマー病への關与. 第 54 回日本神経化学会大会, 加賀, 2011 年 9 月 28 日
- ③⑭山森正嗣、金子雅幸、小野口雅之、野村靖幸、大熊康修：ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin がアルツハイマー病原因タンパク質アミロイドβ 産生に關与する可能性. 第 54 回日本神経化学会大会, 加賀, 2011 年 9 月 27 日
- ③⑮金子雅幸、大熊康修、野村靖幸：小胞体關連分解 ERAD 破綻によるアルツハイマー病発症機構. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月 22 日
- ③⑯齋藤僚、金子雅幸、野村靖幸、大熊康修：酸化ストレスによるアルツハイマー病關連ユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011, 東京, 2011 年 8 月 27 日
- ③⑰山森正嗣、金子雅幸、小野口雅之、野村靖幸、大熊康修：ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin がアルツハイマー病原因タンパク質アミロイドβ 産生に關与する可能性. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011, 東京, 2011 年 8 月 27 日

〔その他〕

ホームページ等

<http://researchmap.jp/read0103544/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金子 雅幸 (Kaneko Masayuki)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10322827